

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する
標準的治療法の確立に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 内藤 誠二

平成16（2004）年 3月

研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告	
早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する標準的治療法の確立に関する研究 内藤誠二	1
(資料)早期前立腺癌根治術後のPSA再発に対する放射線照射と内分泌治療に関する ランダム化比較試験実施計画書	2
II. 分担研究報告	
1. 限局性もしくは局所進行前立腺がんにおける放射線治療成績 塚本 泰司	76
2. 前立腺癌に対する一次内分泌療法の治療効果 赤座 英之、宇佐美道之、平尾 佳彦	77
3. 前立腺癌の有無によるPSA上昇の自然史 山中英壽	78
4. インスリン様成長因子-結合蛋白質-3 (IGFBP-3) の遺伝子多型と前立腺癌 小川修、羽瀨友則	79
5. 日本における体腔鏡下根治的前立腺摘除術の合併症 荒井 陽一、馬場 志郎	80
6. 限局性前立腺癌術後のQOL調査 荒井 陽一	81
7. 前立腺癌におけるデキサメサゾン治療 伊藤 晴夫	82
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	83
IV. 研究成果の刊行物・別刷	84

総括研究報告書

主任研究者 内藤誠二 九州大学大学院医学研究院泌尿器科教授

早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する標準的治療法の確立に関する研究

研究要旨

本研究のプロトコールコンセプトを作成し、JCOGにて承認を受けた。

研究目的=限局性前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術後のPSA再発症例に対して、内分泌療法前に放射線療法を行うことの臨床的有用性を、内分泌療法単独とのランダム化比較試験により評価する。primary endpointは抗アンドロゲン剤（ピカルタミド）のTime-to-Treatment Failure(TTF)とし、secondary endpointはプロトコール治療のTTF、全生存期間、無増悪生存期間、放射線、抗アンドロゲン剤、LH-RHアナログの有害事象、QOLとした。

研究方法=登録時に次のA群(内分泌療法群)、B群(放射線療法群)とにランダム割付される。A群では抗アンドロゲン治療とその後のPSA再発($\geq 0.4\text{ng/ml}$)に対するLH-RHアナログ治療をもってプロトコール治療とし、B群では前立腺床に対する外照射、その後のPSA再発($\geq 0.4\text{ng/ml}$)に対する抗アンドロゲン療法、その後のPSA再発($\geq 0.4\text{ng/ml}$)に対するLH-RHアナログ療法をもってプロトコール治療とする。両群ともLH-RHアナログ療法が有効である間はLH-RHアナログ療法を継続するため「プロトコール治療完了」は定義しない。両群とも、登録後は、3ヵ月毎に血清PSA測定を行う。治療開始後、臨床的再発またはPSA再発($\geq 0.4\text{ng/ml}$)を認めた場合、または有害事象や患者拒否により治療継続ができなくなった場合、TTFと判断し、A群ではLH-RHアナログ療法に変更、B群では抗アンドロゲン療法を開始する。B群では同様の規準で、抗アンドロゲン療法中に臨床的再発やPSA再発($\geq 0.4\text{ng/ml}$)を認めた場合、または有害事象や患者拒否により治療継続ができなくなった場合、TTFと判断し、LH-RHアナログ療法に変更する。登録期間は4年、追跡期間は登録終了後5年とし、総研究期間は9年とする。

(倫理面への配慮) 今回の研究計画はすべて倫理委員会に申請し承認を得た後に、研究を開始する予定である。患者登録に先立ち、研究の目的、方法(治療法のランダム化を含む)について文書と口頭による説明を行い、患者本人の文書による同意が得られた場合にのみ研究参加できるものとしている。説明内容には未解決な問題を解決するための臨床研究であること、研究協力の任意性と撤回の自由、たとえ参加を拒否しても不利益を被ることがないこと、個人情報十分保護されること、研究成果の公表、特別の費用負担がないことが含まれている。以上の点より、本研究の倫理的な面からの問題は無いと考えられる。

結果と考察=本年度の研究成果として1)当研究はJapan Clinical Oncology Group(JCOG)にプロトコール審査及び、データマネージメントを依頼し準備を進めている。H15年度は、2回の全体会議(H15年5月16日とH16年1月10日)にて意見の統括を行い、作成されたプロトコールコンセプトはH16年1月18日JCOG運営委員会にて一次審査が行われ、H15年4月13日、審査を終了しプロトコール承認を受けた。

結論=本研究は患者登録開始に向けての準備を予定通り進めている。プロトコールの承認を受けたため早急にこの試験の開始を宣言すると共に各施設の倫理委員会の承認を得て、患者登録を開始する予定である。

研究発表、知的財産権

この研究に関してはなし。

Japan Clinical Oncology Group
泌尿器科腫瘍研究グループ

厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」(平成 14 年度)
「早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する標準的治療法の確立に関する研究」班

厚生労働省 がん研究助成金指定研究 4 (14 指-4)
「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」班

JCOG0401

前立腺癌術後再発放射線-内分泌 phaseIII

早期前立腺癌根治術後の PSA 再発に対する放射線照射と内分泌治療に関する ランダム化比較試験実施計画書

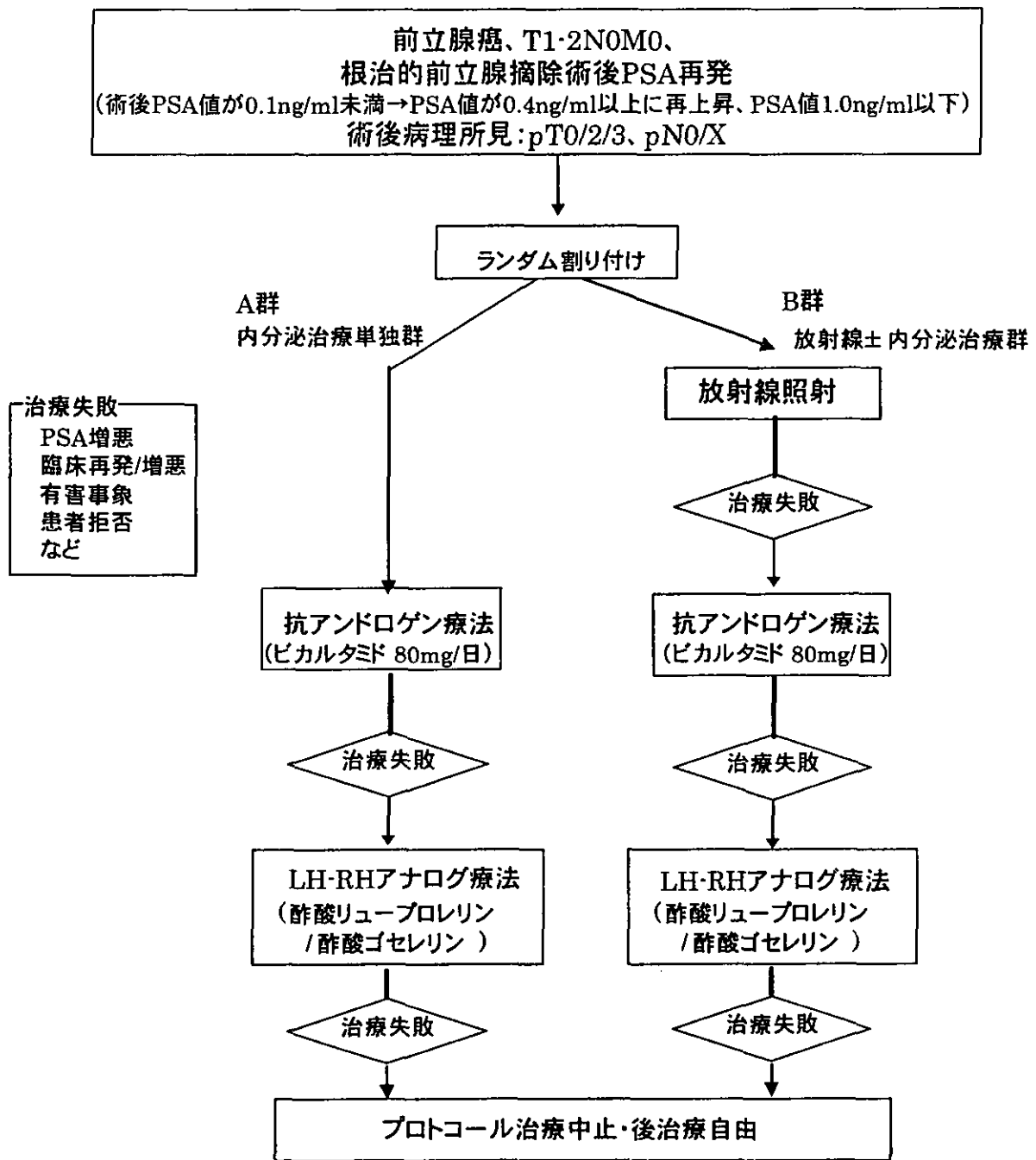
研究代表者：内藤誠二 九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1
九州大学大学院医学研究院泌尿器科
TEL：092-642-5603
FAX：092-642-5618
E-mail：naito@uro.med.kyushu-u.ac.jp

研究事務局：横溝 晃 九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1
九州大学大学院医学研究院泌尿器科
TEL：092-642-5603
FAX：092-642-5618
E-mail：yokoa@uro.med.kyushu-u.ac.jp

2002 年 12 月 18 日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認 (PC211)
2004 年 1 月 7 日 JCOG 臨床試験審査委員会一次審査
2004 年 3 月 2 日 JCOG 臨床試験審査委員会二次審査
2004 年 4 月 13 日 JCOG 臨床試験審査委員会承認 (登録開始 5 月 17 日)

0. 概要

0.1. シューマ



0.2. 目的

限局性前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術後の PSA 再発症例に対して、内分泌治療前に放射線治療を行うことの臨床的有用性を内分泌治療単独とのランダム化比較試験により評価する。

primary endpoint: 抗アンドロゲン療法の TTF (Time-to-Treatment Failure)

secondary endpoints: プロトコール治療の TTF、臨床的無再発生存期間、全生存期間、有害事象発生割合 (放射線治療早期、放射線治療晚期、抗アンドロゲン療法中、LH-RH アナログ療法中、プロトコール治療中、プロトコール治療中止後)、重篤な有害事象発生割合、QOL 非悪化割合

0.3. 対象

- 1) 臨床診断 T1-2N0M0 の前立腺癌に対して根治的前立腺摘除術が施行された
- 2) 術後の病理学的検索にて pT0、pT2、pT3 のいずれかであった
- 3) 術後の病理学的検索にて pN0 または pNX であった
- 4) 術後、PSA 値が 1 回以上 0.1ng/ml 未満となった後、1 回以上 0.4ng/ml 以上となった
- 5) 登録前 28 日以内の最新の検査値で PSA 値が 1.0ng/ml 以下である。
- 6) 画像診断で再発と診断されていない
- 7) 前立腺癌および他のがん種に対する内分泌治療・放射線治療・化学療法の既往がない
- 8) 登録時の年齢が 20 歳以上、79 歳以下
- 9) PS 0-1 (ECOG performance status score)
- 10) 登録前 28 日以内に輸血の既往がない
- 11) 登録前 28 日以内の最新の検査値で臓器機能が保たれている
- 12) 試験参加について本人から文書による同意が得られている

0.4. 治療**A 群：内分泌治療**

登録後 4 週以内に内分泌治療を開始する。

B 群：放射線±内分泌治療

登録後 4 週以内に前立腺床に対する 64.8Gy の外照射を行い、治療中止、治療後の PSA 増悪、臨床再発・増悪に対して、内分泌治療（A 群と同じ）を開始する。

内分泌治療：

まず、抗アンドロゲン療法（ピカルタミド 80mg/日の連日内服）を開始する。PSA 増悪、臨床再発・増悪、有害事象、患者拒否などにより治療中止となった場合、LH-RH アナログ療法（酢酸リュープロレリン 3.75 または酢酸ゴセレリン 3.6mg デボ/回を 1 回/4 週の皮下投与）に変更する。LH-RH アナログ療法開始後 13 週以降は、3 ヶ月製剤（リュープリン®SR 注射用キット 11.25、ゾラデックス®LA10.8mg デボ）の使用による 1 回/3 ヶ月の投与も可とする。

両群ともプロトコール治療は PSA 増悪、臨床再発・増悪、有害事象、患者拒否などによる LH-RH アナログ療法中止までとする。プロトコール治療中止例に対して後治療は規定しない。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数：200 例。

登録期間：4 年。追跡期間：登録終了後 5 年。総研究期間：9 年

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準等、臨床的判断を要するもの：研究事務局（表紙、16.6.）
（横溝 晃：九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野）

登録手順、記録用紙（CRF）記入等：JCOG データセンター（16.13.）

有害事象報告：JCOG 効果・安全性評価委員会事務局（16.12.）

目次

0.	概要	3
0.1.	シエーマ	3
0.2.	目的	3
0.3.	対象	4
0.4.	治療	4
0.5.	予定登録数と研究期間	4
0.6.	問い合わせ先	4
1.	目的	8
2.	背景と試験計画の根拠	9
2.1.	対象	9
2.2.	対象に対する標準治療	11
2.3.	治療計画設定の根拠	13
2.4.	試験デザイン	15
2.5.	試験参加に伴って予想される利益と危険（不利益）の要約	18
2.6.	本試験の意義	18
2.7.	附随研究	19
2.8.	特記事項	19
3.	本試験で用いる規準・定義	21
3.1.	病期分類規準	21
3.2.	PSA に関する定義	22
3.3.	臨床再発	22
3.4.	臨床増悪	22
4.	患者選択規準	23
4.1.	適格規準（組み入れ規準）	23
4.2.	除外規準	23
5.	登録・割付	24
5.1.	登録の手順	24
5.2.	ランダム割付と割付調整因子	24
6.	治療計画と治療変更規準	25
6.1.	プロトコール治療	25
6.2.	プロトコール治療完了	30
6.3.	プロトコール治療中止規準	30
6.4.	放射線治療の変更規準（B群）	31
6.5.	内分泌治療変更規準（両群共通）	32
6.6.	治療変更に関する相談	33
6.7.	併用療法・支持療法	33
6.8.	後治療	34
6.9.	有害事象と中止・休止・再開規準の関係（付表）	35
7.	薬剤情報と予期される有害反応	37
7.1.	薬剤情報	37
7.2.	有害事象/有害反応の評価	40
7.3.	予期される有害反応	40

8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール	41
8.1.	登録前評価項目	41
8.2.	プロトコル治療期間中の検査と評価	41
8.3.	プロトコル治療中止後の検査と評価項目	43
8.4.	スタディカレンダー	44
9.	データ収集	47
9.1.	症例報告用紙	47
9.2.	放射線治療品質管理・保証に関するもの	47
10.	有害事象の報告	49
10.1.	報告義務のある有害事象	49
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	49
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	50
10.4.	効果・安全性評価委員会での検討	50
11.	効果判定とエンドポイントの定義	51
11.1.	効果判定	51
11.2.	解析対象集団の定義	51
11.3.	エンドポイントの定義	51
12.	統計的事項	55
12.1.	主たる解析と判断規準	55
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	55
12.3.	中間解析と試験の早期中止	55
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	56
12.5.	最終解析	57
13.	倫理的事項	58
13.1.	患者の保護	58
13.2.	インフォームドコンセント	58
13.3.	プライバシーの保護と患者識別	59
13.4.	プロトコルの遵守	59
13.5.	施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認 IRB	59
13.6.	プロトコルの内容変更について	59
14.	モニタリングと監査	61
14.1.	定期モニタリング	61
14.2.	施設訪問監査	62
14.3.	放射線治療の品質管理・品質保証活動	62
15.	特記事項	63
15.1.	QOL 調査方法	63
15.2.	附随研究	64
16.	研究組織	65
16.1.	JCOG（JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP：日本臨床腫瘍研究グループ）	65
16.2.	指定研究以外の研究班	65
16.3.	JCOG 代表者	65
16.4.	研究グループとグループ代表者	65
16.5.	研究代表者	65

16.6.	研究事務局.....	65
16.7.	放射線治療研究事務局.....	65
16.8.	QOL 事務局.....	66
16.9.	参加施設.....	66
16.10.	JCOG 臨床試験審査委員会.....	67
16.11.	JCOG 効果・安全性評価委員会.....	67
16.12.	データセンター.....	68
16.13.	放射線治療品質保証センター.....	68
16.14.	プロトコル作成.....	69
17.	研究結果の発表.....	70
18.	参考文献.....	71
19.	付表 APPENDIX.....	74
	・ 説明文書・同意書	
	・ ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）	
	・ Performance status scale（ECOG）	
	・ 毒性規準（NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版）	
	・ 薬剤添付文書（省略）	
	・ ケースレポートフォーム一式	
	・ QOL 調査票（SF46 ver2.、UCLA-PCI ver）	

1. 目的

限局性前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術後の PSA 再発症例に対して、内分泌治療前に放射線治療を行うことの臨床的有用性を内分泌治療単独とのランダム化比較試験により評価する。

primary endpoint: 抗アンドロゲン療法の TTF(Time-to-Treatment Failure)

secondary endpoint: プロトコール治療の TTF、臨床的無再発生存期間、全生存期間、有害事象発生割合（放射線治療早期、放射線治療晚期、抗アンドロゲン療法中、LH-RH アナログ療法中、プロトコール治療中、プロトコール治療中止後）、重篤な有害事象発生割合、QOL 非悪化割合

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

本邦において前立腺癌は男性の悪性新生物全体の 3.8%を占める¹⁾。前立腺癌は、高齢者に多いがん種であり、55 歳程度の比較的若年での発症もみられるが、多くは 65 歳以上で発症する。年齢別罹患率（人/10 万人/年）は年齢とともに指数関数的に上昇し、70 歳代では約 130、80 歳代では約 250 である¹⁾。前立腺癌の年齢調整死亡率は、1950 年には人口 10 万人当たり 0.5 であったが、1997 年は 8.2 と増加、2015 年には 11.1 と予想されており、増加率は本邦におけるがん種の中で最も高い²⁾。罹患率の増加は、高感度な腫瘍マーカーである前立腺特異抗原（Prostate specific antigen : PSA)の臨床導入と、1990 年頃より始まった PSA による前立腺癌スクリーニングの普及が大きな要因と考えられているが、食生活の欧米化などで前立腺癌の発生そのものが増加しているとする考えもある。

前立腺癌の組織型はほとんどが、前立腺の腺管由来の腺癌である。病期と予後および治療は TNM 分類（「日本泌尿器科学会 日本病理学会／編、泌尿器科・病理前立腺癌取扱い規約第 3 版」）を用いると以下のように概括できる。T1a、T1bN0M0 は前立腺肥大症の手術の際に偶然発見された癌で、腫瘍体積が摘出前立腺の 5%以下の T1a 症例は、経過観察される事が多く、T1b は経過観察のみではなく、積極的な治療である根治的前立腺摘除術、内分泌治療、放射線治療のいずれかが施行されることも多い。ともに 5 年全生存率は 95-100%である。T1c、T2a、T2bN0M0 は前立腺被膜内に留まる限局性癌であり、患者の年齢等の背景を考慮して、前立腺摘除術や放射線治療、内分泌治療、無治療経過観察のいずれかが選択される。5 年全生存率は 85-95%である。T3a~T4N0M0 は被膜外浸潤を伴う局所進行癌（T3）と隣接臓器に浸潤する局所進行癌（T4）で、内分泌治療や放射線治療もしくは両者併用療法が多く行われているが、T3 に対しては根治的前立腺摘除術を施行する施設もある。T3a、T3bN0M0 の 5 年全生存率は 60-70%である。TanyN1M0 は所属リンパ節、TanyNxM1 は遠隔転移を有する症例で、内分泌治療が標準的治療であり、5 年全生存率は 30-50%である。

限局性前立腺癌：

前立腺癌の中でも限局性前立腺癌（T1~T2N0M0）の増加は特に著しい。この病期には PSA によるスクリーニングの普及が特に影響していると考えられ、全病期に占める割合は、PSA 導入前の 19%に対し、導入後は 32%と著明に増加した。

限局性前立腺癌患者に対する標準的治療は、①根治的前立腺摘除術②放射線治療③内分泌治療④無治療経過観察の 4 つがある。予後については、根治的前立腺摘除術が最も良いとされ、米国 Mayo Clinic による 1143 名を対象とした後ろ向き研究では、10 年の全生存割合は 75%、疾患特異的生存割合は 90%と報告されている³⁾。また、触知可能な限局性前立腺癌の治療に関する主要文献を集めた Adolfsson J らの総括でも、重み付け平均した 10 年後の疾患特異的生存割合は約 93%で最も良好であるとしている⁴⁾。Lu-Yao らによるアメリカの Medicare 受給者を対象とした全国調査では、根治術を行う症例は患者年齢によらず急激に増加しており（1990 年は 1984 年の 5.15 倍）、手術侵襲がリスクとなりにくい 70 歳以下で、合併症のない患者において根治的前立腺摘除術が標準的治療となっている実態を報告している⁵⁾。本邦でも、実地臨床で第一選択として最も多く行われている治療であり、限局性前立腺癌の増加に伴い根治術を受ける症例も増加している⁶⁾。

一方、放射線治療（外照射）の予後に関して、上記した Adolfsson J らの総括では、重み付け平均で 10 年後の疾患特異的生存割合は約 75%⁴⁾、Duncan W らの 999 人を対象とした後ろ向き研究では、T1 で 79%、T2 で 66%との報告がある⁷⁾。しかしこれらは 1990 年代前半までに報告されたものであり、症例の選択バイアスなどのために治療成績が不良になったことが予想されることから、現在では根治術と放射線治療に予後の点で大きな差はないと考えられている。また、近年限局性前立腺癌の治療方法として、組織内放射線照射療法（Brachy therapy）が注目されている。Ragde H らは限局性前立腺癌で比較的予後が良いと思われた 320 例について、経会陰的に Brachy therapy を行ない、平均経過観察期間 55 ヶ月で PSA1.0ng/ml 以下を保っている症例が 7 年目で 80%と報告し、手術療法や外照射療法と遜色ない結果となっている⁴³⁾。ただ、現在まで、生存に関して放

放射線治療と根治術の比較試験は行われておらず、依然、治療の第一選択として根治術が優先される傾向に変わりはない(治療後に PSA 値の再上昇なく生存する期間と定義される PSA 無再発生存期間に関しての大規模調査研究では、針生検による組織を参考にしたりリスク分類において低リスクのものは根治術の予後がよく、その他では両治療法に大きな違いはないとしている^{8),9)}。

限局性前立腺癌患者に対する内分泌治療は、根治術ではないことと、性機能喪失を危惧する患者背景より欧米ではあまり行われていないが、Labie Fらの総説によると、中央値 7 年の観察で疾患特異的生存割合は 95%以上であると報告されている¹⁰⁾。

無治療経過観察に関しての予後は、根治術との比較試験の結果として報告が見られる。北欧での限局性前立腺癌患者 695 人を対象とした根治的前立腺摘除術と無治療経過観察との前向きランダム化比較試験では、中央値 6.2 年の経過観察期間で、疾患特異的死亡の割合は、前者が 4.6%であるのに対し、後者は 8.9%であり、有意差をもって手術群が良好だが、全生存期間では、両者の差はなかったと報告されている¹¹⁾。

限局性前立腺癌に対する上記 4 つの治療の中で、全年齢層の患者に対して共通して優れた治療法と言えるものは存在せず、患者の年齢、全身状態、患者の希望等を考慮して治療法が選択されているが、第一選択として行われることが多いのは根治的前立腺摘除術、ついで放射線治療である。無治療経過観察は高年齢で合併症があるなどの一部の症例にのみ行われている。

根治を望んで選択される根治的前立腺摘除術であっても必ずしも治療するわけではなく、術後 25-35%に PSA 再発を生じることが知られている^{12),13)}。これら再発例に対しては無治療経過観察がなされる場合もあるが、多くは積極的治療である放射線治療や内分泌治療が選択される。画像的に再発部位が同定できる場合、一般的には、局所再発例には放射線治療、遠隔転移例には全身療法である内分泌治療が適用とされる。

2.1.2. 対象集団選択の根拠

他の腫瘍マーカーとは異なり、前立腺を摘出した後は生理的産生部位がないことから、PSA は腫瘍量そのものを反映する感度の高いマーカーと考えられている。そのため PSA 測定が臨床応用されてからは、PSA の継続的な上昇を前立腺癌の再発と考えるようになった。また PSA 再発後は、一定の範囲内での変動はあるものの、治療介入がない場合に PSA 値が継続して低下することはなく、一般的には指数関数的に増加するとされている¹⁴⁾ことも再発と扱う根拠になっている。また現在、再発症例のほとんどは術後の経過観察中に PSA の上昇 (PSA 再発) のみを契機として発見されている。PSA 再発の時点では CT や骨シンチなどの画像診断で再発部位が同定されることはまれであっても、その後画像で診断できる臨床的な再発に進行していくことが多い¹⁵⁾。ただし、PSA 再発例が無治療で臨床再発を来すまでの中央値は 8 年、臨床再発後の死亡までの中央値も 5 年と長い¹³⁾ため、PSA 再発後ただちに治療介入すべきかどうかも問題となっている。

しかし、根治術後の PSA 再発例では、初発時積極的に根治術を受けたという背景からも、特に日本では経過観察されることは少ない。さらに本研究の全参加施設に対して行った予後調査研究 (1360 症例) によると、根治術を行った患者年齢の中央値は 67 歳と比較的若く、平均余命も 10 年以上であるため、再発の早期段階といえる PSA 再発の時点で何らかの治療が行われているのが現状である。

以上より、本試験では限局性前立腺癌に対する根治的前立腺癌摘除術後の PSA 再発症例を対象とした。ただし無治療でも 10 年程度の比較的良好な予後をもっていることから、治療介入をする上で、余命が予後を上回っている集団である必要があり、かつ評価の観点からも合併症や老衰などの原疾患以外の死亡を最小化することが望ましいため、対象症例の年齢上限を 79 歳とした。

2.1.3. 腫瘍関連合併症

根治術後の PSA 再発症例は、再発した腫瘍体積が極めて小さく再発部位の同定が困難であり、この段階での腫瘍関連合併症はない。再発時の腫瘍関連合併症および根治術による後遺症としては、勃起障害、尿失禁、閉塞症状があり、北欧の限局性前立腺癌に対する経過観察と根治術の比較試験に登録された症例の内 376 人を対象とした調査では、勃起障害、尿失禁は根治術を施行した症例に多く (80% vs 45%、49% vs 21%)、閉塞症状は経過観察した症例に多い (28% vs 44%) と報告されている¹⁶⁾。米国で、根治的前立腺摘除術を受けた 1291 人を対象とした調査によると、術後 18 ヶ月以上経過した状態で、8.4%に尿失禁、59.9%に性機能障害が認められた¹⁷⁾。PSA 再発後、臨

床再発した症例の腫瘍関連合併症は、再発部位により異なり、例えば、骨転移であれば疼痛、肺や肝転移であれば、小さなものは無症状、増大すれば呼吸不全、肝不全を来す。

2.1.4. 再発/増悪形式

根治的前立腺摘除術後の PSA 再発症例が画像的に診断できる臨床再発する場合の再発形式は、単独局所再発（以下「局所再発」と記載）と局所再発の有無を問わない遠隔転移（以下「遠隔転移」と記載）に大別できる。局所再発と遠隔転移の割合は、PSA 再発症例に対して局所放射線治療が行われた後の非再発割合から類推可能である。Schild SE らが根治術後の PSA 再発例 46 例に対して 60-67Gy の前立腺床への外照射治療を行った報告では、27 例（59%）で PSA が 0.3ng/ml 以下になり、3 年後、5 年後の PSA 非再発割合はいずれも 50%であった¹⁰⁾。また、Vanuytsel らの報告では、同様の症例 53 例に外照射を行い、3 年 PSA 非再発割合が 46%であった¹⁰⁾。これらは PSA 再発の約半数が局所再発であることを示唆している。

臨床再発の時期と頻度に関しては、根治術後の PSA 再発症例を無治療で経過観察した場合、中央値 8 年で 34%に遠隔転移が出現したとする報告がある¹³⁾。なお、根治術後の PSA 再発に関しては、PSA 再発の多くが術後 5 年以内に起こると報告されている¹²⁾。遠隔再発の場合の好発臓器は骨、リンパ節、肝、肺であり、内分泌療法に反応しない症例（内分泌抵抗癌）に対して化学療法を施行した時に見られた臨床再発の部位ごとの発生頻度は骨（96%）、軟部組織（含リンパ節）（21%）、肝（6.5%）、肺（5.5%）であった⁴¹⁾。

2.1.5. 予後因子/予測因子

PSA 再発後の臨床再発や遠隔転移の予測因子

高齢者が多いことと、PSA 再発後も死亡までの期間は数年以上に及ぶことから、PSA 再発後の生命予後（overall survival）に関する予後因子の検討はなされておらず、PSA 再発後の臨床再発を予測する因子、および臨床再発の中でもより予後不良である遠隔転移を予測する因子の検討がなされてきた。

1994 年に Johns Hopkins Medical Institute から、術後病期、PSA 増加速度、Gleason score が遠隔転移の予測因子になるとの報告がなされた¹⁰⁾。1997 年には Patel らにより、PSA 再発後に PSA 値が 2 倍となるのに要する時間を対数変換した PSA 値を用いて求めた「PSA 倍加時間」が、病理学的悪性度をスコア化した Gleason score、病理診断による病期、切除断端陽性などの前立腺摘除術時の病理学的な指標よりも、臨床再発の予測因子として有用であり、かつ遠隔転移と局所再発を区別する予測因子にもなりうるとの報告がなされ¹⁴⁾、他にも同様の報告が続いたことから^{20),21)}、PSA 倍加時間の重要性が確立した。

1999 年には Johns Hopkins Medical Institute から、限局性前立腺癌の根治術後の PSA 再発例 304 例に対して、転移病変出現と転移病変が病理学的に証明された死亡をイベントとした metastatic-free survival をエンドポイントに、recursive partitioning 法を用いて臨床再発の予測因子を検討した結果、Gleason score が 7 以下と 8 以上、術後 PSA 再発までの期間が 2 年超と 2 年以内、PSA 倍加時間が 6 ヶ月超と 6 ヶ月以下でリスク集団を分類できるとした報告がなされ¹³⁾、PSA 倍加時間が短い、Gleason score が高い、術後 PSA 再発までの期間が短い、の 3 つが遠隔転移を予測する因子として広く受け入れるに至った。

PSA 再発時に局所再発と遠隔転移を判別する予測因子

しかし、これら 3 つの予測因子が確立した基となった研究は、未だ PSA 再発の意義が確立しておらず臨床再発まで無治療で観察することが多かった 1990 年代の後ろ向き研究であり、実際にこれらの因子を用いて局所再発と遠隔転移の区別がどの程度の正確さで可能なのかを前向きに検討した研究はない。また、本試験で対象とする PSA 再発後比較的早期と言える、PSA 値が 1.0ng/ml 未満といった低値の段階での PSA 倍加時間から、局所再発と遠隔転移の区別が本当に可能かどうかは未だ明らかにされておらず、現時点では、これらの因子に基づいて局所治療である放射線治療を行うかどうかの臨床的意思決定を行うには時期尚早と言える。

2.2. 対象に対する標準治療

根治的前立腺摘除術後の PSA 再発に対する標準的治療法は未だ確立されていない。現在行われている治療は、①放射線治療、②内分泌治療、③無治療経過観察、である。

2.2.1. 放射線治療

放射線治療の利点は、局所再発のみであれば照射単独で根治が期待できること、その治療後の PSA の推移によって後ろ向きに局所再発かどうか推定できることにある。根治性に関しては、「2.1.4. 再発/増悪形式」の Schild SE らの報告中、3年後、5年後の PSA 非再発割合が同じ 50%であることから、局所再発の場合にはほぼ根治が得られると考えられている。

根治に必要な照射線量はまだ明らかではなく、Schild SE らの研究では 64~67Gy としているが、「PSA 再発」という概念が新しく、線量に関しての前向き研究はない。後ろ向き研究では下表 2.2. に示す報告があり、これらから実地臨床では総線量 60Gy~70Gy の照射が行われている。

放射線治療の欠点としては、遠隔転移例には結果的に有害事象のみが発生する無用な治療であることであり、現時点では必ずしも PSA 再発時点での標準治療として考えられてはいない。

表 2.2. : PSA 再発後の照射線量と照射後の無 PSA 再発割合

報告施設名	症例数	照射総線量中央値 (範囲)	追跡期間中央値 (範囲)	無 PSA 再発割合 (時点)	文献
MGH	48 症例	(60-64Gy)	31 ヶ月	47.5% (3 年)	22)
Mayo clinic	166 症例	64Gy (54-72.4Gy)	52 ヶ月 (5-131 ヶ月)	46% (5 年)	23)
Duke Univ.	89 症例	66Gy (54.6-70Gy)	48 ヶ月	50% (4 年)	24)

2.2.2. 内分泌治療

内分泌治療は、前立腺癌細胞がアンドロゲン感受性をもつことに基づく治療で、主にアンドロゲンの産生を抑制することを目的とする。Huggins がその有効性を最初に発表して以来、アンドロゲンの産生臓器である精巣を摘出する治療(去勢術)がその中心であった²⁵⁾。しかし去勢術には肉体的、精神的苦痛が伴うことより、ホルモン剤を用いた内分泌治療の開発が行われてきた。1991 年には、LH-RH アナログが去勢術と同等の治療効果があることが判明したことから²⁶⁾、現在では内分泌治療として LH-RH アナログを初めとするホルモン剤を用いた治療が中心となってきた。ホルモン剤を用いた内分泌治療の特徴としては、放射線治療と異なり局所にも転移部位にも効果があり、有害事象が少なく、特に日本人には性機能障害への抵抗が少ないために受け入れやすい利点があることと、反面、基本的には根治術ではなく、もし局所のみ再発であった場合は、根治的照射を受ける機会を逸することになることと、将来内分泌療法抵抗癌が出現する可能性があるという欠点がある。

放射線治療、内分泌治療いずれにも利点欠点があり、それぞれ局所療法、全身療法であるため、本来再発部位で適応が決定されるのが適切だと考えられるが、術後 PSA 再発の時点では CT や骨シンチなどの画像診断で再発部位が同定されることはまれである²⁷⁾ため、再発部位に基づいて治療選択を行うことができない。

そこで実地臨床では、「2.1.5. 予後因子/予測因子」に述べたような遠隔転移の予測因子から、局所再発か遠隔再発かを推測して治療選択がなされることが多い。具体的には、日本・欧米を問わず、遠隔転移の可能性が低いと判断される場合、PSA 再発時から局所療法である放射線治療が選択される。一方、遠隔転移の可能性が高いと判断される場合の内分泌治療は、欧米では初発時の治療選択と同様、性機能の減退を嫌い、PSA 再発時から治療開始せずに経過観察され、画像上再発が確認された時から治療が開始されることが多い。逆に日本では、初発時積極的に根治術を受けたという背景もあり、無治療での経過観察が行われることは少なく、PSA 再発時から治療が開始されることが一般的となっている。

しかし、予後不良因子による局所再発・遠隔転移の予測も確立した方法ではないため、放射線治療、内分泌治療いずれの治療も標準的治療とはいえず、また実地臨床では、放射線治療と内分泌治療は併用されることもあれば、一つの治療の失敗後に他の治療が行われることもあり、治療不応例に対して、内分泌治療も数種のものが試みられる場合も少なくない。連続して行う複数種類の治療法候補がある状況下で、どのような治療法の組み合わせで、どの治療から開始すればよいかは、泌尿器科医の長年の臨床上の疑問である。

以上より本試験では、再発部位が同定できない、根治的前立腺摘除術後の PSA 再発に対して、治療抵抗性になるまでの期間が十分に得られ、予後改善につながる標準的な治療法(とその組み合わせ)を確立することを目的とした。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 薬剤

①抗アンドロゲン剤：ピカルタミド（カソデックス錠®：アストラゼネカ）

抗アンドロゲン剤であるピカルタミドは、前立腺腫瘍組織のアンドロゲン受容体に対するアンドロゲンの結合を阻害して抗腫瘍効果を発揮する経口薬であり、前立腺癌に対して保険適応が得られている。T3, T4 症例 480 例に対する去勢術とのランダム化比較試験において去勢術と同等の効果であり²⁸⁾、限局癌に対してもプラセボ対照で初期ホルモン治療の効果を評価したランダム化比較試験にて、有意に進行を抑えることが示されている²⁹⁾。さらに根治的前立腺摘除術もしくは放射線照射後の補助療法に関するランダム化比較試験においても無治療群に対してその有用性が認められた³⁰⁾。主な有害反応は、乳房腫張（44.5%）、乳房圧痛（41.9%）、ほてり（14.5%）、性欲減退（7.9%）、勃起力低下（7.5%）等の内分泌関連症状であり、概して LH-RH アナログに比して軽度である。また、ピカルタミドは、1日1回内服する経口剤であるためコンプライアンスも良く、近年 LH-RH アナログよりも前に第一選択として用いられることが多くなってきた。

②LH-RH アナログ：酢酸リュープロレリン（リュープリン®注射用：武田薬品工業）、酢酸ゴセレリン（ゾラデックスデポ®：アストラゼネカ）

酢酸リュープロレリンと酢酸ゴセレリンは、いずれも高活性 LH-RH 誘導体であり、下垂体の性腺刺激ホルモンの産出・放出を低下させるとともに、精巣のテストステロン産生能を低下させることで抗腫瘍効果を発揮する。4週に1回皮下に投与する注射剤であり、前立腺癌に対する保険適応が得られている。長期製剤（リュープリン®SR 注射用キット 11.25：武田薬品工業、ゾラデックス®LA10.8mg デポ：アストラゼネカ）は12週に1回皮下投与する徐放製剤である。根治的前立腺摘除術後の再発症例の遠隔成績については、中央値4-7年で遠隔転移を生じるとの報告があるのみで³¹⁾、具体的なデータは発表されていない。しかし、PSA に対する奏効率（PSA が前値の50%以下になる率）が90%以上であり、重篤な有害反応も少ないため³²⁾、根治的前立腺摘除術後の PSA 再発症例に対する内分泌治療の第一選択薬として広く使用されてきた。主な有害反応は発汗・多汗、ほてり、皮膚障害、注射部位障害、性欲減退、勃起障害等であり、薬物的去勢状態となるため、前述のピカルタミドに比して内分泌関連症状として高度である。重篤な有害反応（重大な副作用）としては間質性肺炎、アナフィラキシー、肝障害等が報告されている。また投与開始初期での下垂体-性腺系刺激作用により一過性の腫瘍関連症状の増悪も見られることがある。

2.3.2. 放射線治療

根治的前立腺摘出術後 PSA 再発に対する前立腺床への放射線治療については後ろ向き研究の報告しかないため、1回線量・総線量など放射線治療のスケジュール・治療方法について信頼性の高い臨床試験結果をもって標準的とされるものはない。1997年アメリカ放射線腫瘍学会（American Society for Therapeutic Radiology and Oncology：ASTRO）Consensus Panel において根治的前立腺摘出後 PSA 上昇に対する放射線治療の解析がおこなわれ、1999年に Consensus Panel Statement として報告された³³⁾。解析の対象は、マサチューセッツ総合病院、ワシントン大学など米国の4つの主要機関における単施設後ろ向き研究のデータであるが、その結果放射線治療の1回線量・総線量について、「64Gy（もしくはそれより少し多い線量）を標準的な分割照射（1回線量1.8-2.0Gy）で行うこと」が推奨された。その後、線量など至適スケジュールについて前向きな研究による新たな知見は得られていない。

そのため、実地臨床が60Gy～70Gyで行われていることもふまえて、本試験では放射線治療の総線量を64.8Gyとし、正常組織の耐容を考慮して1回線量を1.8Gyと規定した。

ただし、本試験は放射線治療のみの有効性を検討する試験ではなく、放射線治療が無効と判断された後に移行する内分泌治療を含む集学的治療としての治療レジメンを評価するものであり、また60Gy未満の線量では不十分である確かな根拠もないことから、有害事象の発生や患者拒否により放射線治療完了以前で中止となった場合でも、直ちに治療失敗として二次治療である内分泌治療に移行するのではなく、ある程度以上の放射線治療の効果が期待できる線量の照射がなされている場合には照射完遂例と同様、無治療で経過観察する設定とした。効果が期待できる最低限の線量は、参加施設の放射線治療担当医間の検討により59.4Gy/33回とし、これ以上の線量が総治療期間80

日以内に投与された場合に「放射線治療完了」と定義し、引き続き内分泌治療（抗アンドロゲン療法）を開始せず経過観察を行うこととした。

2.3.3. 本試験の治療レジメン

「2.2. 対象に対する標準治療」で述べたように、我が国での本試験対象集団に対する治療は、局所再発を想定した放射線治療、または遠隔転移を想定した内分泌治療のいずれかであることが多い。放射線治療が行われたが無効の場合には、ほとんどの例で内分泌治療が行われる。

この現状で、我が国での重要な臨床的問題は、局所再発であるのか遠隔転移であるのかわからない根治的前立腺摘出術後限局性前立腺癌の PSA 再発の時点での一次治療として、無効の場合に二次治療として内分泌治療を行うことを前提とした放射線治療と、放射線治療を行わない内分泌治療単独のいずれを選択すべきかである。従って、本試験では、放射線照射を行わずに内分泌治療を行う群を「標準治療群：A 群」とし、臨床的意義が確定していない放射線治療を行う群を「試験治療群：B 群」としてランダム割付を行う。

内分泌治療に関しても、実地臨床での標準的な第一選択薬として固定したものがあるわけではない。現在世界的にも第一選択薬として用いられることが多いのは LH-RH アナログ、ついで抗アンドロゲン剤である。薬物有害反応が比較的軽度であること、効果も去勢術とほぼ同等との報告があること、さらに最近第一選択薬として用いられることが多くなったということ considering、本試験では抗アンドロゲン剤を内分泌治療で最初に用いる薬剤とした。

LH-RH アナログが同じ内分泌療法で用いる抗アンドロゲン剤不応例に有効であるとする報告はないものの、抗アンドロゲン剤と作用機序が異なること、他に前立腺癌に対して有効とされ、汎用されている薬剤もないこと、実地臨床でも抗アンドロゲン剤を最初の内分泌治療として用いた場合、LH-RH アナログが引き続き治療として多く用いられていることから、LH-RH アナログ療法を抗アンドロゲン療法が無効中止となった後に引き続き治療とした。

以上より、A 群、B 群それぞれの治療を具体的に以下のように設定した。

標準治療群（A 群）では、上記 2 種類の内分泌治療剤のうち、抗アンドロゲン剤（ピカルタミド）を先行して継続投与を行い、ピカルタミドが無効となるか有害事象・患者拒否等により中止となった場合に、LH-RH アナログ（酢酸リュープロレリンまたは酢酸ゴセレリン）に変更する。

試験治療群（B 群）では、前立腺床に対して外照射を行い、PSA の低下が見られた場合には無治療で経過観察する。放射線照射により PSA 低下が見られなかった場合、放射線治療が中止となった場合、もしくは PSA 低下後の無治療観察中に PSA 再発/増悪が見られた場合には抗アンドロゲン剤（ピカルタミド）投与を開始する。ピカルタミド無効もしくは有害事象等により中止となった場合は LH-RH アナログ（酢酸リュープロレリンまたは酢酸ゴセレリン）に変更する。

両群の治療によるリスク・ベネフィットを総括すると、A 群では、もし結果的に局所再発であった場合は、根治性が高いと考えられている放射線治療を受けられないことであり、治療する機会を逸することになる。一方、局所再発・遠隔転移いずれに対しても有効な内分泌療法を行うことになる。B 群では、もし局所再発であった場合には放射線治療が有効であるため長期に PSA 低下が持続することが期待され、その期間、患者は内分泌治療を受ける必要がなくその有害反応も経験することがないという利益を得る。一方、遠隔転移であった場合には放射線治療が無効であるため、無用な治療であるとともに有害事象の可能性のある治療を受けたことになる。ただし、放射線治療後も PSA 上昇が続き、結局内分泌治療を受けることになった場合も、放射線治療による内分泌治療開始の遅れはせいぜい 4 ヶ月程度であり、局所再発を伴う遠隔転移の場合は放射線治療により局所再発部の増悪を抑制できる可能性はある。

以上より、局所再発・遠隔転移いずれの症例であっても、両群でリスク・ベネフィットバランスが大きく異なることはないと思われる。

PSA 再発後の治療開始時期と本試験の遠隔規準

治療を開始するカットオフ値としての「PSA 再発」をどう定義するかについては、国内・外を問わずコンセンサスはない。初発患者に放射線治療を行った後の PSA 再発の定義である American Society for Therapeutic Radiology And Oncology（ASTRO）の「3 回の PSA 測定で連続して上昇する」が用いられることが多い。ワンポイントの PSA cut off 値については、PSA 再発症例に対

して放射線治療を行った場合、開始時の PSA 値によって治療後の PSA 再発の頻度が異なることが下表 2.3. のように報告されている (文献 31 より抜粋)。

表 2.3. : 治療開始時の PSA cut-off 値と放射線治療後の PSA 再発の関係

PSA cut off 値	治療後 PSA 測定限界値以下の割合 (%)	観察期間の中央値 (月)	文献
< 2.5 vs. >2.5	52 vs.8	15	Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 1995,32:317
< 2.0 vs. >2.0	83 vs.33	36	J.Urol. 1997,158(4):1436
< 1.7 vs. >1.7	66 vs.29	32	Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 1997,38:731
< 1.1 vs. >1.1	78 vs.18	25	Mayo.Clin.Proc. 1994,69:613

これらの報告からは、PSA 再発後、少なくとも PSA が 1.1ng/ml 未満の時期に治療を開始するのが妥当であると考えられるため、本試験では、PSA 再発の確定と倍加時間が特定できる最低の PSA 値である 0.4ng/ml を開始基準とし、これを適格規準に用いるとともに、各治療が有効であった後の「PSA 再発」のカットオフ値を 0.4ng/ml とした。

なお、PSA 値は測定キットにより精度に差があるため、PSA 再発の診断や追跡のための検査において同一のキットを用いることが理想的である。ただ、日常診療で用いられるキットの精度は向上しており、現在ではどの施設でも小数点以下 2 桁までの測定が可能なキットを使用していることから、本試験では測定キットの指定は行わないこととした。

2.3.4. 後治療

LH-RH アナログに抵抗性になった前立腺癌に対し、確立した有効な治療法はない³⁴⁾。ステロイドホルモン、プロゲステロン、ケトコナゾールなどセカンドライン内分泌治療、もしくはそれらの組み合わせで、PSA による治療効果は 14% から 60% にみられるが、臨床的治療効果は、0% から 25% にしかみられず、その期間も、2 から 4 ヶ月程度である³⁵⁾。ホルモン抵抗前立腺癌治療における抗癌剤化学療法の意味についても、docetaxel、paclitaxel、estramustine+docetaxel、estramustine+etoposide、estramustine+vinblastine、estramustine+paclitaxel などのレジメンによる治療効果が発表されているが、延命効果を期待できるものはほとんどない^{34),36)}。そのため、後治療の内容やその有無によって生存期間等が影響されることはなく、本試験では後治療を規定しないとした。

2.4. 試験デザイン

本試験の目的は限局性前立腺癌に対して根治的前立腺摘除術を行った後の PSA 再発例での標準的な治療法を確立することにあるが、本試験で用いられる放射線治療、2 種類の内分泌治療は日常診療において多くの施設でなされている治療であり、それぞれの群の治療レジメンに関しての有効性と安全性は一定水準で確保され、試験的要素が少ないものと考えられることから、本試験の両群での有効性、安全性を確認するための第 II 相試験は必要ないと判断した。そこで特に、PSA 再発例に対して臨床的に最も重要な問題の一つである「どの治療を第一選択とするか」について、「2.3.3. 本試験の治療レジメン」のとおり、放射線照射を行うか否かで治療群を設定し、ランダム化比較試験を行うこととした。また、主たる解析において、放射線照射を加える B 群で「抗アンドロゲン療法の TTF」が A 群のそれに対し、放射線照射のデメリットを凌駕するに足るほど十分に延長するかどうかを調べることで、放射線照射を加える意義があるかどうかを判断する優越性試験とした。

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

ランダム化した両群の治療の総合的な臨床的有用性を比較する上では全生存期間 (overall survival) がもっとも望ましい。しかし、①前立腺癌は進行の緩やかな癌であり本試験の対象は 80% 以上の 5 年生存率が見込まれる予後良好の集団であること、②高齢者が多いことから他病死も相当数見込まれるという点で、治療評価の primary endpoint としては適当ではない。また、画像診断で確定された臨床再発・増悪後の予後は、再発後の治療の有無や治療内容によらず、決して良いとはいえないため、無再発生存期間も surrogate endpoint となり得るが、やはり評価に長期間を要することから primary endpoint としては不適切と考えた。「PSA 再発/増悪」をイベントとする工

ンドポイントも考え得るが、A 群は 2 種類の治療、B 群は 3 種類の治療よりなる集学的治療であり、各群を構成するそれぞれの治療について「PSA 再発/増悪」が起きることことから、治療群全体では多段階イベントとなるため、単純な「PSA 再発/増悪」が治療全体を評価する endpoint にはなり得ない。

放射線照射の有無に関わりなく評価できるエンドポイントとして、次に考えられるのは、2 種類の内分泌治療がいずれも無効となり、あとは効果があまり期待できない化学療法ないし姑息的治療しか残っていない状況、すなわち「内分泌治療抵抗性となるまでの期間」であり、これは「LH-RH アナログ療法の Time to Treatment Failure (TTF)」として定義できる。「LH-RH アナログ療法の TTF」が true endpoint である全生存期間の surrogate endpoint となることを直接示した報告はないが、その妥当性は Zietman AL らの研究に求めることができる。T3, T4 の局所進行前立腺癌に対し、根治線量の放射線療法を行い、臨床再発した症例に対して LH-RH アナログ療法もしくは去勢術による内分泌治療による介入を行ったものであるが、初めの PSA 上昇が生存期間の surrogate endpoint に得ることを示唆している⁴⁴⁾。対象集団と治療介入に一部違いはあるものの、「LH-RH アナログ療法の TTF」のイベントの大半を占める PSA の再上昇の surrogate endpoint が生存期間の surrogate endpoint として有用であるとする研究の一つといえる。

LH-RH アナログによる治療も長期に及ぶことは必然であり、他病死などの影響が大きくなることから、「LH-RH アナログ療法の TTF」も primary endpoint としては不適切である。そこで「LH-RH アナログ療法の TTF」よりも短時間で評価が可能である「抗アンドロゲン療法（ピカルタミド）の TTF」を「内分泌治療抵抗性となるまでの期間」の surrogate endpoint として primary endpoint とすることにした。これは臨床的には「抗アンドロゲン療法が無効もしくは毒性等で中止となって LH-RH アナログ療法しか選択枝がなくなるまでの期間」と解釈することができる。「抗アンドロゲン療法の TTF」もしくはピカルタミド療法中の PSA の再上昇が、全生存期間の surrogate endpoint として妥当であるかどうかについては、Iversen P の検討が参考になる。進行性前立腺癌に対して抗アンドロゲン剤（カソテックス）の有効性を検討した第 II 相試験で探索的解析を行っており、PSA の動向が time to progression と相関することを報告している⁴⁵⁾。この報告のみで十分とはいえないが、生存期間の surrogate endpoint として用いられる臨床的無再発生存期間と PSA の再上昇に相関があることは、「抗アンドロゲン療法の TTF」が「LH-RH アナログ療法しか選択がなくなるまでの期間」以上に、生存期間と相関するエンドポイントとして大きな意味を持つと考えられる。

なお、B 群において放射線照射の効果が持続して PSA 低値が続いている場合には「抗アンドロゲン療法の Treatment failure」には至っていないことから、これが A 群に比して B 群で十分に長くなることで放射線照射を加える臨床的意義を評価できると考えた。

Secondary endpoint としては、有効性のエンドポイントとして一般的な全生存期間、臨床的無再発生存期間を設定し、さらに本試験の治療レジメンで「LH-RH アナログ療法の TTF」に相当するエンドポイントである「プロトコール治療の TTF」を加えた。

また、本試験は根治的前立腺摘除術によりいったんは治癒を期待した後に PSA 再発を来した患者を対象としており、標準治療群である A 群では根治的治療ではない内分泌療法を継続する。それに対して B 群では、放射線治療が奏効した場合には PSA 値が正常化して再び治癒が期待される状態が得られることから、治療開始後の患者の精神的・心理的な状態は両群で大きく異なる可能性があり、放射線治療のベネフィットを適切に評価するには QOL 評価は不可欠と考え、有効性の secondary endpoint の 1 つとして QOL 非悪化割合を加えた。詳細は「2.8.1. QOL 評価」に後述する。

2.4.2. 患者集積見込み

JCOG 泌尿器科腫瘍研究グループにおける術前術後補助療法を行わない根治的前立腺摘除術症例の過去の症例数及び今後の予測症例数に関するアンケート調査の結果を下表に示す。

表 2.4.：全参加施設における根治的前立腺摘除術症例数に関するアンケート調査結果

	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	計
計	161	225	313	422	429	533	545	2628

術前術後内分泌治療非施行例

平成 10～16 年までの根治的前立腺摘除術症例及び予測症例数から、根治的前立腺摘除例は年間約 400 例となる。PSA 再発割合が 25-30%であることから適格患者は年間約 100～150 例程度と見込まれ、そのうち約半数で同意が得られると仮定すると、年間登録数見込みは約 50～70 例である。予定登録数 200 例として 4 年間で集積が可能であると思われる。

2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる研究仮説は「試験治療（放射線±内分泌治療）群における「抗アンドロゲン療法の Time to Treatment Failure (TTF)」が標準治療（内分泌単独療法）群に対して有意に上回った場合、放射線±内分泌治療をより有用な治療法と判断する」とした。

本試験で行う治療法での試験は過去に例がなく、primary endpoint として設定した「抗アンドロゲン療法の TTF」は変則的なエンドポイントであり過去のデータから推定値を設定することはできないため、実地臨床での知見を基に、以下のようにパラメータを設定した。

A 群で想定される「抗アンドロゲン療法の TTF」に関して、限局癌で手術を行わずに抗アンドロゲン剤（ピカルタミド）単剤での治療を行った場合の TTF の中央値が 63.5 ヶ月²⁸⁾という報告があるが、本試験の対象である術後 PSA 再発症例は、未治療の限局癌に比べて腫瘍体積が少ないと考えられる一方で、悪性度の高い集団が多く含まれている可能性もあるため、標準治療群の A 群に対する抗アンドロゲン療法の TTF の中央値を 4～5 年と仮定する

B 群で照射により「抗アンドロゲン療法の TTF」がどの程度延長すれば臨床的に意味があるかを定めるのも難しいが、感覚的には B 群で 1 年程度の延長があれば臨床的意義はあると考えられる。しかし、A 群の TTF の推定にも 1 年程度の誤差が存在し、さらに 5 年経過した時点で PSA の検査間隔が 3 ヶ月以上に延長することも想定されるため、検出するのが 1 年の差であった場合はそれが検査間隔の誤差的な変動に埋もれてしまう可能性もあることから、それ以上の差を設定する必要があると考えた。

本試験では両群の約半数が放射線治療により根治が期待できる患者、すなわち結果的には局所再発であった患者が含まれ、そうした患者においては治癒、すなわち TTF の飛躍的な延長が期待される。一方、放射線治療の効果が得られない患者集団、すなわち結果的には遠隔転移であった患者では抗アンドロゲン療法をうけた患者と同じ TTF となるはずなので、B 群全体として、抗アンドロゲン剤単独よりも TTF が有意に延長することを期待する。試験対象の約半分が放射線治療により根治が期待できる患者集団であり、その集団での TTF の中央値が、残り半分の効果が得られない患者集団のそれに比べて 3 倍延長すると仮定すれば、放射線治療を受ける集団全体では TTF の中央値が下表のようになる。

放射線治療無反応群	放射線治療反応群	B 群全体
4.0 年	12.0 年	6.6 年
4.5 年	13.5 年	7.4 年
5.0 年	15.0 年	8.3 年

放射線治療を実施しない患者集団の予後が放射線治療による根治不能集団と同じと考え、本試験で検証すべき仮説を「抗アンドロゲン療法の TTF が 4～5 年程度から 6.6～8.3 年に延長すること」とする。この仮説の下で、登録 4 年、追跡 5 年、有意水準片側 5%、検出力 80%として Shoenfeld & Richter の方法³⁷⁾に基づいて必要症例数を求めると、下表のようになり、数例の追跡不能例を想定して 1 群 100 例とする。

標準治療群	検出すべき差	1 群の症例数
4.0 年	2.6 年	83 例
4.5 年	2.9 年	89 例
5.0 年	3.3 年	95 例

2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

1) 施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施

設での調整は JCOG における標準となっている。

2) 術後 PSA 再発までの期間、Gleason score

本試験の primary endpoint (抗アンドロゲン療法の TTF) にもっとも大きく影響するのは、再発形式が局所再発であるか遠隔転移であるかであるが、それは登録時点では判明していない。遠隔転移のリスクと関連する可能性がある因子は「2.1.5. 予後因子/予測因子」で述べた PSA 倍加時間、摘出標本の Gleason score、術後 PSA 再発までの期間、の3つであるが、これらのうち PSA 倍加時間の算出は対数回帰を行う必要があり、登録時点では各施設が規定の方法で算出することが困難であり、算出のために要する観察値数も一定ではないことが予想されるため除外し、残りの

- ・ 術後 PSA 再発までの期間 (2 年以下/2 年を超える)
- ・ 摘出標本の Gleason score (8 以上/7 以下)

の2つを採用した。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と危険 (不利益) の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験で用いる薬剤はいずれも保険適応承認が得られており、日常保険診療内で行われ得るものであり、放射線治療も既に広く行われている治療法である。試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

「予想される利益」で述べたとおり、いずれの治療も日常保険診療内で行われているものであり、試験に参加することでの特別な経済上の不利益はない。内分泌単独療法群に割り付けられた患者は、もし遠隔転移を有していれば適切な治療が受けられたことになるが、局所再発のみであった場合は、本来適切と思われる放射線治療が受けられないという不利益を被る。しかし、抗アンドロゲン剤(ピカルタミド)の内服治療は受けることから、腫瘍体積が十分小さい段階であることを考慮するとそれが本当に臨床的な不利益となるかどうかは本試験の結果が出ないとわからないことである。逆に、放射線治療は局所再発にしか効果が期待できないため、もし遠隔転移を有する患者が放射線±内分泌治療群に割り付けられた場合は不要な放射線治療を受けるという不利益を被る。しかし、放射線治療無効症例はただちに内分泌治療を追加されるので、約4ヶ月内分泌治療の開始が遅れることが、腫瘍体積が十分小さい段階で本当に患者の不利益であるかどうかは、やはり本試験の結果が出るまではわからない。PSA 再発の段階で局所再発と遠隔再発の確率が五分五分であることから、ランダム割付の時点でいずれかの群で特に不利益が大きいとは言えない。

これらの不利益や有害事象のリスクを最小化するために、「4. 患者選択規準」、「6.4. 放射線治療の変更規準」、「6.5. 内分泌治療変更規準」、「6.7. 併用療法・支持療法」等がグループ内で慎重に検討された。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

2.6. 本試験の意義

本試験により、再発/転移部位が同定できない、いわゆる PSA 再発に対して、放射線治療を先行して行うことに臨床的意味があるかどうか明らかになり、放射線治療を先行することによって抗アンドロゲン剤に拮抗性になるまでの期間の延長が示されれば放射線±内分泌治療が標準治療となり、延長が示されなければ、逆に内分泌治療が標準治療となり、放射線治療による合併症・後遺症を回避することができる。

また本試験では secondary endpoint として無再発生存期間、全生存期間を設定しているが、これらと抗アンドロゲン療法の TTF やプロトコル治療の TTF との相関を調べることで、今後の研究で内分泌治療の TTF がエンドポイントとして妥当かどうかも検討することができる。

さらに放射線治療と抗アンドロゲン療法による治療効果と PSA 倍加時間や術前術後の臨床的病理学的因子とのサブグループ解析を行うことにより、内分泌治療のみ、もしくは放射線治療のみで+